

## PATENT COOPERATION TREATY

BEST AVAILABLE COPY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION  
(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 01 June 2001 (01.06.01)	To: Commissioner US Department of Commerce United States Patent and Trademark Office, PCT 2011 South Clark Place Room CP2/5C24 Arlington, VA 22202 ETATS-UNIS D'AMERIQUE in its capacity as elected Office
International application No. PCT/EP00/09146	Applicant's or agent's file reference 5/1272-FL
International filing date (day/month/year) 19 September 2000 (19.09.00)	Priority date (day/month/year) 23 September 1999 (23.09.99)
Applicant LEHMANN-LINTZ, Thorsten et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

06 April 2001 (06.04.01)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election  was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer  Odile ALIU
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

**PCT**

REC'D 20 DEC 2001

WIPO PCT

## INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  5/1272-FL	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen  PCT/EP00/09146	Internationales Anmeldedatum ( <i>Tag/Monat/Jahr</i> )  19/09/2000	Prioritätsdatum ( <i>Tag/Monat/Tag</i> )  23/09/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK  C07D295/14		
<b>Anmelder</b> BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.		
1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.  2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.		
<input type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.		
3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>I    <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts</li> <li>II   <input type="checkbox"/> Priorität</li> <li>III   <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</li> <li>IV   <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</li> <li>V    <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</li> <li>VI   <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen</li> <li>VII   <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</li> <li>VIII   <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</li> </ul>		

Datum der Einreichung des Antrags  06/04/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  18.12.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Traegler-Goeldel, M Tel. Nr. +49 89 2399 8278



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09146

## I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-51                    ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

1-10                    ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung,        Seiten:
- Ansprüche,            Nr.:
- Zeichnungen,          Blatt:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09146

5.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-10
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-10
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-10
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt**

**zu Punkt V**

**1. STAND DER TECHNIK**

Bei der Beurteilung der vorliegenden Patentanmeldung wurden die folgenden im Internationalen Recherchenbericht zitierten Dokumente berücksichtigt

- D1: WO-A-9626205 (BRISTOL-MYERS SQUIBB) 29. August 1996
- D2: WO-A-9726240 (BRISTOL-MYERS SQUIBB) 24. Juli 1997
- D3: US-A-2838509 (CUSIC J.W.) 10. Juni 1958.

**2. NEUHEIT**

Gegenüber den obigen Entgegenhaltungen scheint der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung, wobei es sich um Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) sog. "substituierte Piperazinderivate" der Formel (I) in Anspruch 1 handelt, neu zu sein, Artikel 33(2) PCT.

Dokumente D1 und D2 beschreiben ebenfalls MTP Inhibitoren, die sich letztlich von den vorliegenden nur darin unterscheiden, daß sie keinen "Piperazin" Rest enthalten. Dokument D3 beschreibt Xanthencarboxamid-Verbindungen worin B Alkylpiperazino bedeuten kann (siehe Beispiel 31), die sich von den vorliegenden der Formel (I) nur darin unterscheiden, daß vorliegender Rest R<sub>a</sub> nicht Alkyl bedeutet.

**3. ERFINDERISCHE TÄTIGKEIT**

Der Anmelder scheint sich die Aufgabe gestellt zu haben, "substituierte Piperazinderivate" zu finden, die "Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP)" darstellen und sich zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine eignen.

- 3.1. In den Dokumenten D1 und D2 sind offensichtlich strukturell sehr ähnliche Verbindungen vorbeschrieben worden, die darüber hinaus bereits eine Lösung für die oben formulierte Aufgabe darstellen. Die vorgeschlagene Lösung des Problems wird angesichts der Einführung geringfügiger Änderungen bei den vorliegenden Verbindungen im Vergleich zu denen des verfügbaren Standes der Technik als naheliegend und daher nicht als erfinderisch erachtet, da offenbar gemäß Stand der Technik die Reste an der Alkylen Seitenkette des "Fluoren"-Grundgerüsts in weiten Grenzen stark variiert werden können ohne offenbar befürchten zu müssen, daß die gewünschte MTP- Inhibitor Aktivität im wesentlichen beeinträchtigt wird oder gar verloren geht.

Dokument D1 beschreibt inter alia MTP-Inhibitoren, die anstelle des vorliegenden Piperazin- bzw. Azepin-Rests einen Piperidin Rest aufweisen. Dokument D2 beschreibt inter alia MTP-Inhibitoren, die für R<sup>1</sup> ein (Hetero)Aryl, (Hetero)-Arylamino, (Hetero)Aryloxy, (Hetero)Arylthio anstelle des vorliegenden (HeteroAryl = R<sub>a</sub> substituierten Piperazin- bzw. Azepin-Rests aufweisen.

- 3.2. Der Anmelder hat des weiteren keinen Nachweis erbracht, daß die beanspruchten Verbindungen die Aufgabe lösen, weitere MTP-Inhibitoren bereitzustellen welche im Vergleich zum nächsten Stand der Technik einen überraschenden Effekt aufweisen. Daher genügt der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 10 nicht den Erfordernissen von Art. 33 (3) PCT.

**4. GEWERBLICHE ANWENDBARKEIT**

Es bestehen keine Bedenken insofern die vorliegenden Verbindungen die behauptete Verwendbarkeit als MTP-Inhibitoren aufweisen, Artikel 33(4) PCT.

Translation

ATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

7

Applicant's or agent's file reference 5/1272-FL	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/09146	International filing date (day/month/year) 19 September 2000 (19.09.00)	Priority date (day/month/year) 23 September 1999 (23.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 295/14		
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I  Basis of the report
- II  Priority
- III  Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV  Lack of unity of invention
- V  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI  Certain documents cited
- VII  Certain defects in the international application
- VIII  Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 06 April 2001 (06.04.01)	Date of completion of this report 18 December 2001 (18.12.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/09146

**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- the international application as originally filed.
- the description, pages 1-51, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- the claims, Nos. 1-10, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages \_\_\_\_\_  
 the claims, Nos. \_\_\_\_\_  
 the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 00/09146

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-10	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

## 1. PRIOR ART

The following documents cited in the international search report were considered when assessing the present application:

- D1: WO-A-96/26205 (BRISTOL-MYERS SQUIBB),  
29 August 1996
- D2: WO-A-97/26240 (BRISTOL-MYERS SQUIBB), 24 July  
1997
- D3: US-A-2 838 509 (CUSIC J.W.), 10 June 1958.

## 2. NOVELTY

The subject matter of the present application, which concerns inhibitors of the microsomal triglyceride-transfer protein (MTP), so-called "substituted piperazine derivatives" of Formula (I) as defined in Claim 1, appears to be novel over the above-mentioned reference documents (PCT Article 33(2)).

D1 and D2 likewise describe MTP inhibitors which ultimately differ from the present ones only in that they do not contain any "piperazine" group. D3

describes xanthene carboxamide compounds in which B can stand for alkylpiperazino (see Example 31) and which differ from the present compounds of Formula (I) only in that the present group R<sub>a</sub> does not stand for alkyl.

### 3. INVENTIVE STEP

The applicant appears to have addressed the problem of providing "substituted piperazine derivatives" which constitute "inhibitors of the microsomal triglyceride transfer protein (MTP)" and are suitable for lowering the level of atherogenic lipoproteins in plasma.

3.1 D1 and D2 obviously describe compounds that are structurally very similar and in addition already represent a solution to the above-mentioned problem. The proposed solution to the problem is considered to be obvious and hence not inventive because it only introduces minor modifications to the available prior art compounds, since the groups on the alkylene side chain of the "fluorene" basic structure can evidently vary to a large extent in the prior art without any risk of substantially affecting or even destroying the desired MTP inhibitor activity.

D1 describes, *inter alia*, MTP inhibitors containing a piperidine group instead of the present piperazine or azepine group. D2 describes, *inter alia*, MTP inhibitors in which R<sup>1</sup> stands for a (hetero)aryl, (hetero)arylamino, (hetero)aryloxy, (hetero)arylthio instead of the present R<sub>a</sub>-substituted (R<sub>a</sub> = heteroaryl) piperazine or azepine group.

3.2 In addition, the applicant has not furnished any proof that the claimed compounds solve the problem of providing further MTP inhibitors with a surprising effect in comparison with the closest prior art. Consequently, the subject matter of Claims 1-10 does not meet the requirements of PCT Article 33(3).

4. INDUSTRIAL APPLICABILITY

There are no objections, insofar as the present compounds can really be used as MTP inhibitors, as stated by the applicant (PCT Article 33(4)).

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
29. März 2001 (29.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/21604 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 295/14,  
213/74, 405/12, 285/08, 277/28, 333/20, 333/36, 233/54,  
207/32, 213/38, 239/42, 263/48, A61K 31/495, 31/505,  
31/55, A61P 3/06, 3/10, 9/10

THOMAS, Leo [DE/DE]; Georg-Schinbain-Strasse  
221, 88400 Biberach (DE). MARK, Michael [DE/DE];  
Hugo-Häring-Strasse 50, 88400 Biberach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09146

(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim  
GmbH, B Patente, 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
19. September 2000 (19.09.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches  
Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

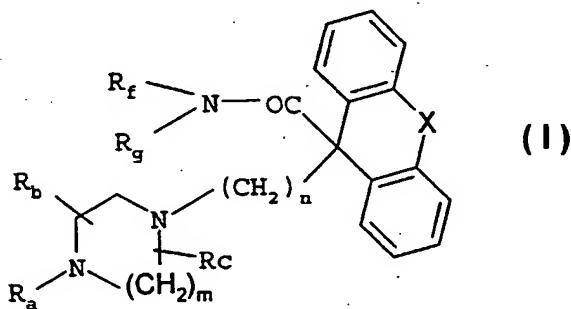
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:  
— Mit internationalem Recherchenbericht.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED PIPERAZINE DERIVATIVES, THE PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE PIPERAZINDERivate, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



A1

**WO 01/21604**

(57) Abstract: The invention relates to substituted piperazine derivatives of general formula (I), wherein R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>f</sub>, R<sub>g</sub>, and m, n and X are defined as in Claim 1, and to the isomers and salts thereof, especially their physiologically compatible salts thereof. Said derivatives are valuable inhibitors of the microsomal triglyceride-transfer protein (MTP). The invention also relates to medicaments containing said compounds and the use and production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel (I), in der R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>f</sub>, R<sub>g</sub>, sowie m, n und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTP) darstellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie deren Herstellung.

**WO 01/21604 A1**

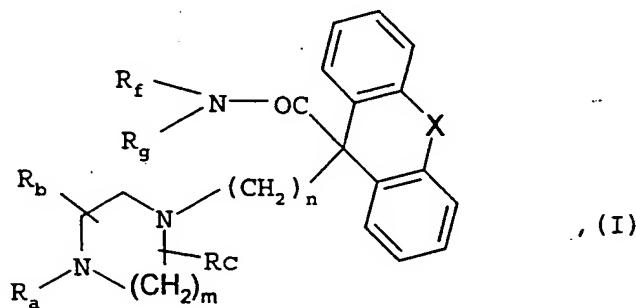


- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Substituierte Piperazinderivate, ihre Herstellung und ihre  
Verwendung als Arzneimittel

---

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I stellen wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

n die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5,

m die Zahl 2 oder 3,

- 2 -

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Ethylen-, Imino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-imino-gruppe,

R<sub>a</sub> eine durch die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> substituierte Phenylgruppe oder Heteroarylgruppe, wobei

R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxygruppe, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Phenoxy-, Heteroaryloxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonyl-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylaminogruppe, wobei die vorstehend erwähnten Phenyl- oder Heteroarylteile des Restes R<sub>1</sub> durch ein bis fünf Fluor-, Chlor- oder Bromatome, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxygruppe, oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, substituiert sein können und

R<sub>2</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder

- 3 -

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen,

oder Ra eine

monocyclische Heteroaryl- oder Phenylgruppe, die jeweils durch eine Phenyl- oder monocyclische Heteroarylgruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen und Heteroarylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein können,

R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

R<sub>f</sub> und R<sub>g</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppen, Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen und Heteroarylgruppen jeweils durch ein bis drei Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch ein bis drei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine bis drei Hydroxy-, ein bis drei C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Nitro- oder Amino- gruppe substituiert sein können, oder

- 4 -

R<sub>f</sub> und R<sub>g</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel I durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden können.

Unter den vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen ist eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, oder eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein bis vier Heteroatome wie zum Beispiel Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, zu verstehen, wobei an Stickstoff gebundene Wasserstoffatome gegebenenfalls durch C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen ersetzt sein können.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

n die Zahl 3, 4 oder 5,

m die Zahl 2 oder 3,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Ethylen-, Imino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-iminogruppe,

- 5 -

R<sub>a</sub> eine durch die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> substituierte Phenylgruppe oder Heteroarylgruppe, wobei

R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxygruppe, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Phenoxy-, Heteroaryloxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylaminogruppe, wobei die vorstehend erwähnten Phenyl- oder Heteroarylteile des Restes R<sub>1</sub> durch ein bis fünf Fluor-, Chlor- oder Bromatome, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxygruppe, oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, substituiert sein können, und

R<sub>2</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammem eine Methylendioxygruppe darstellen,

- 6 -

oder R<sub>a</sub> eine

monocyclische Heteroaryl- oder Phenylgruppe, die jeweils durch eine Phenyl- oder monocyclische Heteroarylgruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen und Heteroarylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein können,

R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

R<sub>f</sub> und R<sub>g</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppen, Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen und Heteroarylgruppen jeweils durch ein bis drei Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch ein bis drei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine bis drei Hydroxy-, ein bis drei C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Nitro- oder Amino- gruppe substituiert sein können, oder

R<sub>f</sub> und R<sub>g</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder

- 7 -

Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, bedeutet,

deren Isomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

n die Zahl 3, 4 oder 5,

m die Zahl 2 oder 3,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom bedeutet,

R<sub>a</sub> wie vorstehend definiert ist, und

R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und

R<sub>f</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen und Heteroarylgruppen jeweils durch ein bis drei Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch ein bis drei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine bis drei Hydroxy-, eine bis drei C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder durch eine Nitro- oder Aminogruppe substituiert sein können, und

- 8 -

$R_9$  ein Wasserstoffatom bedeutet,

deren Isomere und deren Salze.

Als besonders wertvolle Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

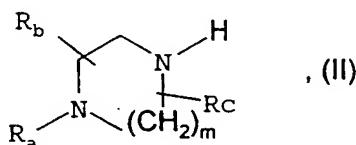
(a) 9-[4-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

(b) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

deren Isomere und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

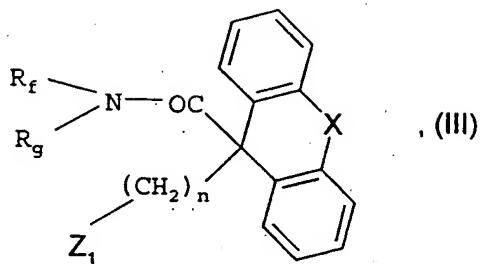
a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$  und  $\text{R}_c$  wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 9 -



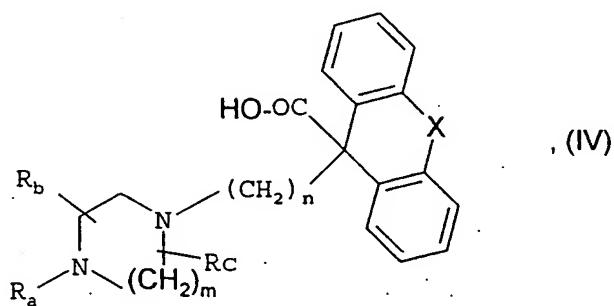
in der

$n$ ,  $R_f$ ,  $R_g$  und das tricyclische System wie eingangs erwähnt definiert sind und

$Z_1$  eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Aceton/-Wasser, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 60°C, durchgeführt.

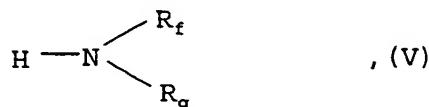
b. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



- 10 -

in der

das tricyclische System wie eingangs erwähnt definiert ist,  
mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

$R_f$  und  $R_g$  wie eingangs erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid der allgemeinen Formel IV in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Menthansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels

- 11 -

Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>f</sub> ein Wasserstoffatom darstellt, so kann diese mittels Alkylierung in eine entsprechende Verbindung, in der R<sub>f</sub> eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe darstellt, übergeführt werden.

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe wird zweckmäßigerweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 1 bis 5 bar, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure oder Salzsäure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfit oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Sulfolan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0

- 12 -

und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, tert.Butyl-dimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe Betracht..

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C. -

- 13 -

Die Abspaltung einer Silylgruppe kann jedoch auch mittels Tetrabutylammoniumfluorid wie vorstehend beschrieben erfolgen.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxy-carbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenechlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie

Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder

Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthoxycarbonyl in Betracht.

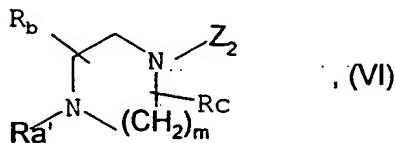
Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis VI sind literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren bzw. werden in den Beispielen beschrieben.

- 16 -

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  $\text{R}_b$  und  $\text{R}_c$  wie eingangs erwähnt definiert sind,  $\text{Z}_2$  eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe, beispielsweise die tert.-Butoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe, darstellt und  $\text{R}_a'$  beispielsweise eine durch ein Brom- oder Jodatom substituierte Phenyl- oder monocyklische Heteroarylgruppe bedeutet, mit einer beispielsweise trifluormethylsubstituierten monocyclischen Aryl- oder Heteroarylgruppe, die zusätzlich durch einen Borsäurerest substituiert ist, in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise Palladiumacetat, einer Base wie Kalium tert.-butylat und eines Phasentransferkatalysators wie Tetrabutylammoniumjodid in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Wasser, DMF, Toluol oder deren Mischungen bei Temperaturen zwischen 20 und 130°C. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt nach literaturbekannten Verfahren und führt zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel III erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden disubstituierten Carbonsäure mit einem  $\alpha,\omega$ -Dihalogenalkan in Gegenwart einer starken Base wie Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Natriumhydrid und anschließende Umsetzung der Carbonsäure mit einem entsprechenden Amin.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Diese stellen insbesondere wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

Beispielsweise wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

Inhibitoren von MTP wurden durch einen zellfreien MTP-Aktivitätstest identifiziert. Solubilisierte Lebermikrosomen aus verschiedenen Spezies (z.B. Ratte, Schwein) können als MTP-Quelle benutzt werden. Zur Herstellung von Donor- und Akzeptorvesikeln wurden in organischen Lösungsmitteln gelöste Lipide in einem geeigneten Verhältnis gemischt und durch Verblasen des Lösungsmittels im Stickstoffstrom als dünne Schicht auf eine Glasgefäßwand aufgebracht. Die zur Herstellung von Donorvesikeln verwendete Lösung enthielt 400 µM Phosphatidylcholin, 75 µM Cardiolipin und 10 µM [<sup>14</sup>C]-Triolein (68,8 µCi/mg). Zur Herstellung von Akzeptorvesikeln wurde eine Lösung aus 1,2 mM Phosphatidylcholin, 5 µM Triolein und 15 µM [<sup>3</sup>H]-Dipalmitoylphosphatidylcholin (108 mCi/mg) verwendet. Vesikel entstehen durch Benetzung der getrockneten Lipide mit Testpuffer und anschließende Ultrabeschallung. Vesikelpopulationen einheitlicher Größe wurden durch Gelfiltration der ultrabeschallten Lipide erhalten. Der MTP-Aktivitätstest enthält Donorvesikel, Akzeptorvesikel sowie die MTP-Quelle in Testpuffer. Substanzen wurden aus konzentrierten DMSO-haltigen Stammlösungen zugegeben, die Endkonzentration an DMSO im Test betrug 0,1%. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MTP gestartet. Nach entsprechender Inkubationszeit wurde der Transferprozeß durch Zugabe von 500 µl einer SOURCE 30Q Anionenaustau-

scher-Suspension (Pharmacia Biotech) gestoppt. Die Mischung wurde für 5 Minuten geschüttelt und die an das Anionenaustauschermaterial gebundenen Donorvesikel durch Zentrifugation abgetrennt. Die sich im Überstand befindende Radioaktivität von [3H] und [14C] wurde durch Flüssigkeits-Szintillations-Messung bestimmt und daraus die Wiederfindung der Akzeptorvesikel und die Triglycerid-Transfer-Geschwindigkeit berechnet.

Auf Grund der vorstehend erwähnten biologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze insbesondere zur Senkung der Plasmakonzentration von atherogenen Apolipoprotein B (apoB)-haltigen Lipoproteinen wie Chylomikronen und/oder Lipoproteinen sehr niedriger Dichte (VLDL) sowie deren Überreste wie Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) und/oder Lipoprotein(a) (Lp(a)), zur Behandlung von Hyperlipidämien, zur Vorbeugung und Behandlung der Atherosklerose und ihrer klinischen Folgen, und zur Vorbeugung und Behandlung verwandter Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas und Pankreatitis, wobei die orale Applikation bevorzugt ist.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Tagesdosis liegt beim Erwachsenen zwischen 0,5 und 500 mg, zweckmäßigerweise zwischen 1 und 350 mg, vorzugsweise jedoch zwischen 5 und 200 mg.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie anderen Lipidsenker, beispielsweise mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Cholesterolsynthetase-Inhibitoren wie Squalensynthase-Inhibitoren und Squalenzyklase-Inhibitoren, Gallensäure-bindende Harze, Fibrate, Cholesterol-Re sorptions-Inhibitoren, Niacin, Probucol, CETP Inhibitoren und

- 19 -

ACAT Inhibitoren zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/-Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

#### Beispiel 1

##### 9-[4-(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amid

###### a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure

Zu einer Lösung von 21 g (0,1 Mol) 9-Fluorencarbonsäure in 700 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C unter Stickstoff 89 ml (0,11 Mol) einer 1,6 M Butyllithiumlösung in Hexan zugetropft und eine Stunde gerührt. Im Anschluß werden ebenfalls bei 0°C 13,13 ml (0,11 Mol) Dibrombutan zugesetzt und die Lösung 30 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden 50 ml Wasser zugesetzt und 30 Minuten gerührt. Die Lösung wird eingeeigt, mit Wasser versetzt und mit 250 ml Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 150 ml 1N Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 250 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens entfernt.

- 20 -

Ausbeute: 18,5 g (53,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 123°C

b. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid

23 g (0,067 Mol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure werden in 40 ml Dichlormethan gelöst, mit drei Tropfen Dimethylformamid und 6,96 ml (0,081 Mol) Oxalychlorid, gelöst in 10 ml Dichlormethan, unter Stickstoff bei 0°C versetzt. Es wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Solvens entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 24 g (99 % der Theorie)

c. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoroethyl)-amid

Zu einer Lösung von 9,35 g (0,069 Mol) 2,2,2-Trifluorethylamin-hydrochlorid und 26 ml (0,188 Mol) Triethylamin in 550 ml Dichlormethan werden bei 0°C unter Stickstoff 23 g (0,063 Mol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid zugetropft und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird je zweimal mit Wasser, 1N Salzsäure und Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäuerethylester = 8:1).

Ausbeute: 15,8 g (58,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 172°C

d. 9-[4-(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amid

Eine Suspension von 0,4 g (0,93 mMol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amid, 0,153 ml (1 mMol) 1-Phenylpiperazin, 0,8 g Kaliumcarbonat und 1 ml

- 21 -

Wasser in 30 ml Dimethylformamid wird 10 Stunden bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend auf Wasser gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Ausbeute: 0,1 g (19,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 127-128°C

### Beispiel 2

#### 9-[4-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

##### a. 1-Biphenyl-3-yl-piperazin-dihydrochlorid

Eine Suspension von 1 g (4,29 mmol) 3-Brombiphenyl, 2,2 g (25,54 mmol) Piperazin und 2,499 g (26 mmol) Natriumtertiärbutylat in 40 ml Toluol wird unter Stickstoff auf 80 erhitzt. Im Anschluß werden 0,01 g (0,011 mmol) Tris(dibenzyliden-aceton)dipalladium(0) und 0,02 g (0,032 mmol) BINAP zugefügt, 7 Stunden auf 86 erhitzt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nacheinander werden Wasser und Essigsäureethylester zugegeben, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mit einer etherischen Salzsäurelösung und Diisopropylether versetzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert.

Ausbeute: 1,05 g (78,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 219-221°C

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> (M = 238,34)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 239

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 239

- 22 -

b. 9-[4-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Eine Suspension aus 0,2 g (0,643 mmol) 1-Biphenyl-3-yl-piperazin-dihydrochlorid, 0,256 g (0,6 mmol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 0,1 g Kaliumcarbonat in 20 ml Acetonitril und 0,1 ml Wasser wird 24 Stunden bei 60°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Wasser gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulen-chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol = 30:1).

Ausbeute: 0,2 g (53,3 % der Theorie),

C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (M = 583,70)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 583

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 583

Beispiel 3

9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 1-Benzyl-4-biphenyl-4-yl-piperazin

Zu einer Lösung von 8,81 g (0,05 mol) 1-Benzylpiperazin in 50 ml wasserfreiem THF werden unter Argon bei 0°C 1,6 ml (0,05 mol) Butyllithiumlösung in n-Hexan zugetropft und eine Stunde gerührt. Anschließend werden 9,21 g (0,05 mol) 4-Methoxybiphenyl zugesetzt und die Reaktionsmischung 12 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Anschluß abgedampft, der Rückstand nacheinander mit 150 ml 2 N Salzsäure und Diethylether versetzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird mit Diethylether gewaschen, in 20 %iger Natriumcarbonatlösung suspendiert und mehrmals mit

- 23 -

Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Solvens entfernt und der Rückstand mit Essigsäure-ethylester und Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 12,5 g (85 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 146-148°C

b. 1-Biphenyl-4-yl-piperazin

Eine Suspension von 12,45 g (0,037 mol) 1-Benzyl-4-biphenyl-4-yl-piperazin und 4 g Palladiumhydroxid in 360 ml Methanol wird in einer Parr-Apperatur 6 Stunden bei Raumtemperatur unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi gerührt. Der Katalysator wird abgetrennt und das Filtrat eingeengt.

Ausbeute: 8,64 g (95,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 134-138°C

c. 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Eine Lösung von 0,4 g (1,678 mmol) 1-Biphenyl-4-yl-piperazin, 0,682 g (1,6 mmol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 0,223 ml (1,6 mmol) Triethylamin in 20 ml Acetonitril wird 14 Stunden bei 60°C gerührt und anschließend mit Wasser verdünnt. Es wird mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/ Ethanol = 40:1).

Ausbeute: 0,29 g (29,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 209-211°C

C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (M = 583,70)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 583

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 583

Beispiel 4

9-{4-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(4-Chlor-phenyl)-piperazindihydrochlorid und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,2 g (54,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 166°C

C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (M = 542,049)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 541/543

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 541/543

Beispiel 5

9-{4-[4-(3-Chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(3-Chlor-phenyl)-piperazindihydrochlorid und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,09 g (16,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 122°C

C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (M = 542,049)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 542/544

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 542/544

- 25 -

Beispiel 6

9-{4-[4-(4-Benzylxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(4-benzylxy-phenyl)-piperazinhydrochlorid und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,21 g (48,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 180 °C

C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 613,73)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 614

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 614.

Beispiel 7

9-{4-[4-(4-Trifluormethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(4-Trifluormethyl-phenyl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,23 g (48,7 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 176 °C

C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O (M = 575,60)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 576

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 576

- 26 -

Beispiel 8

9-{4-[4-(3-Trifluormethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,16 g (33,9 % der Theorie)

C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O (M = 575,60)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 576

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 576

Beispiel 9

9-{4-[4-(4-Fluor-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(4-Fluor-phenyl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,1 g (23,2 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 116-117°C

C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O (M = 525,59)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 526

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 526

Beispiel 10

9-{4-[4-(4-Chlor-3-Trifluormethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

- 27 -

Ausbeute: 0,13 g (26 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 96°C

C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O (M = 610,04)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 608/610

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 608/610

### Beispiel 11

9-{4-[4-(4-Methyl-phenyl)-3-methyl-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(4-Methyl-phenyl)-3-methyl-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,17 g (38,7 % der Theorie)

C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (M = 535,65)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 535

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 535

### Beispiel 12

9-{4-[4-(3,4-Dichlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(3,4-Dichlor-phenyl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,15 g (31,7 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 122°C

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (M = 576,49)

ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 575/577/579

gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 575/577/579

- 28 -

Beispiel 13

9-{4-[4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,2 g (52,8 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 120°C

C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 537,63)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 538

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 538

Beispiel 14

9-{4-[4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,1 g (18,6 % der Theorie)

C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 537,63)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 538

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 538

Beispiel 15

9-{4-[4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

- 29 -

Ausbeute: 0,15 g (37,5 % der Theorie)

C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M = 567,65)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 568

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 568

### Beispiel 16

9-{4-[4-(5-Chlor-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(5-Chlor-2-methoxy-phenyl)-piperazinhydrochlorid und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,11 g (27,3 % der Theorie)

C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 572,07)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 572/574

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 572/574

### Beispiel 17

9-{4-[4-(4-Nitro-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(4-Nitro-phenyl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,35 g (38,6 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 146°C

C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M = 552,60)

ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 552

gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 552

- 30 -

Beispiel 18

9-{4-[4-(4-Amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amidhydrochlorid

Eine Lösung von 0,25 g (0,45 mmol) 9-{4-[4-(4-Nitro-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid in einer Mischung aus 20 ml Essigsäureethylester und 10 ml Methanol wird in Gegenwart von 0,1 g Palladium auf Kohle hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Ethanol gelöst. Nach Zugabe von ethanolischer Salzsäurelösung wird das Lösungsmittel abdestilliert.

Ausbeute: 0,15 g (59,4 % der Theorie)

Schmelzpunkt: >270°C

C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O · HCl (M = 559,08)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 523

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 523

Beispiel 19

9-{4-[4-(2-Methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(2-Methyl-phenyl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,21 g (57,2 % der Theorie)

C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (M = 521,63)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 522

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 522

- 31 -

Beispiel 20

9-[4-[4-Pyridin-2-yl-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-Pyridin-2-yl-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,15 g (35,9 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 123°C

C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O (M = 508,59)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 509

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 509

Beispiel 21

9-[4-[4-(6-Methoxy-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(6-Methoxy-pyridin-2-yl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,38 g (60,1 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 131°C

C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M = 538,61)

ber.: Molpeak (M-H): 537

gef.: Molpeak (M-H): 537

Beispiel 22

9-[4-[4-(6-Methoxy-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluorbenzyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(6-Methoxy-pyridin-2-yl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluorbenzyl-amid.

Ausbeute: 0,05 g (10 % der Theorie)

C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M = 564,70)

ber.: Molpeak (M-H): 563

gef.: Molpeak (M-H): 563

Beispiel 23

9-[4-[4-(6-Methoxy-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxybenzyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(6-Methoxy-pyridin-2-yl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-methoxybenzyl-amid.

Ausbeute: 0,02 g (8 % der Theorie)

C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M = 576,74)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 577

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 577

Beispiel 24

9-[4-[4-(6-Ethoxy-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(6-Ethoxy-pyridin-2-yl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,03 g (8,5 % der Theorie)

C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M = 552,64)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 553

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 553

Beispiel 25

9-{4-[4-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,04 g (7,7 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 85-87°C

C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O (M = 522,61)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 523

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 523

Beispiel 26

9-{4-[4-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluorbenzyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluorbenzyl-amid.

Ausbeute: 0,16 g (44 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 96-97°C

C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>4</sub>O (M = 548,71)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 549

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 549

Beispiel 27

9-{4-[4-(5-Trifluormethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(5-Trifluormethyl-pyridin-2-yl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,19 g (33 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 147-149°C

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O (M = 576,59)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 577

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 577

Beispiel 28

9-{4-[4-(6-Phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 4-(6-Brom-pyridin-2-yl)-piperazin-1-carbonsäuretertiärbutylester

Eine Lösung von 4 g (16,88 mmol) 2,6-Dibrompyridin, 3,14 g (16,88 mmol) Piperazin-1-carbonsäuretertiärbutylester und 5,89 ml (33,77 mmol) N, N-Diisopropylethylamin in 30 ml n-Butanol wird acht Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird anschließend abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 2:1).

Ausbeute: 2,2 g (38,1 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 95°C

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O (M = 576,59)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 577

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 577

b. 4-(6-Phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-carbonsäuretertiärbutylester

Eine Mischung aus 2 g (5,84 mmol) 4-(6-Brom-pyridin-2-yl)-piperazin-1-carbonsäuretertiärbutylester, 0,75 g (6,15 mmol) Phenylboronsäure, 2,66 g (17,52 mmol) Cäsiumfluorid, 0,045 g (0,15 mmol) 2-(Di-t-butylphosphino)-biphenyl und 0,013 g (0,06 mmol) Palladiumacetat in 20 ml Dioxan wird sechs Stunden bei 50°C unter Stickstoff gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und die Reaktionsmischung mit Essigsäureethyl-ester extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 4:1).

Ausbeute: 0,7 g (35,3 % der Theorie)

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 339,44)

ber.: Molpeak (M+Na)<sup>+</sup>: 362

gef.: Molpeak (M+Na)<sup>+</sup>: 362

b. 1-(6-Phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin

Eine Lösung von 0,7 g (2,06 mmol) 4-(6-Phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-carbonsäuretertiärbutylester und 3 ml Trifluoressigsäure in 30 ml Dichlormethan wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Natronlauge basisch gestellt. Danach wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 0,4 g (81,1 % der Theorie)

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> (M = 239,32)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 240

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 240

d. 9-{4-[4-(6-Phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(6-Phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,05 g (17,1 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 63°C

C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O (M = 584,69)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 585

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 585

Beispiel 29

9-{4-[4-(4-Phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(4-Phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,11 g (26,7 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 59°C

C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O (M = 584,69)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 585

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 585

Beispiel 30

9-{4-[4-(6-Phenoxy-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 2-Chlor-6-phenoxy-pyridin

Eine Reaktionsmischung aus 1,48 g (10 mmol) 2,6-Dichlorpyridin, 6 g (63,75 mmol) Phenol und 2,4 g (60 mmol) Natriumhydroxid in 10 ml Wasser wird in einer Bombe 24 Stunden auf 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit Na-tronlauge stark alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt und über Na-triumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulen-chromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäure-ethylester = 3:1).

Ausbeute: 0,3 g (14,6 % der Theorie)

C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>ClNO (M = 205,64)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 205/207

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 205/207

b. 9-{4-[4-(6-Phenoxy-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 2-Chlor-6-phenoxy-pyridin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,045 g (15,4 % der Theorie)

C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M = 600,69)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 601

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 601

Beispiel 31

9-(4-{4-[6-(4-Chlor-phenoxy)-pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-[6-(4-Chlor-phenoxy)-pyridin-2-yl]-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,04 g (15,1 % der Theorie)

C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M = 635,13)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 635/637

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 635/637

Beispiel 32

9-(4-{4-[6-(3-Chlor-phenoxy)-pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-[6-(3-Chlor-phenoxy)-pyridin-2-yl]-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,04 g (15,1 % der Theorie)

C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M = 635,13)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 635/637

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 635/637

Beispiel 33

9-(4-{4-[6-(2-Chlor-phenoxy)-pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-[6-(2-Chlor-phenoxy)-pyridin-2-yl]-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

- 39 -

Ausbeute: 0,06 g (22,7 % der Theorie)

C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M = 635,13)

ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 634/636

gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 634/636

### Beispiel 34

9-(4-[4-[6-(4-Methoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl]-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-[6-(4-Methoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl]-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,03 g (11,2 % der Theorie)

C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M = 630,71)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 631

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 631

### Beispiel 35

9-[4-[4-(6-Methoxy-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(6-Methoxy-pyridin-2-yl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,17 g (45,2 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 122°C

C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M = 554,61)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 555

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 555

Beispiel 36

9-[4-[4-(6-Methoxy-pyridin-2-yl)-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(6-Methoxy-pyridin-2-yl)-3,5-dimethyl-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,07 g (13,2 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 122°C

C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M = 566,67)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 567

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 567

Beispiel 37

9-[4-[4-(6-Methoxy-pyridin-2-yl)-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(6-Methoxy-pyridin-2-yl)-3,5-dimethyl-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-4-fluor-benzyl-amid.

Ausbeute: 0,16 g (40,7 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 78-79°C

C<sub>37</sub>H<sub>41</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M = 592,76)

ber.: Molpeak (M-H): 591

gef.: Molpeak (M-H): 591

Beispiel 38

9-{4-[4-(3-Phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluorene-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(3-Phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-piperazin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,05 g (23,4 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 115°C

C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS (M = 591,70)

Ber.: C: 64,95 H: 5,46 N: 11,84 S: 5,42 F: 9,63

Gef.: C: 64,92 H: 5,73 N: 11,50 S: 5,70 F: 9,28

Analog den Beispielen 1 bis 38 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 9-{4-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(2) 9-{4-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(3) 9-{4-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(4) 9-{4-[4-(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(5) 9-{4-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(6) 9-{4-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

- (7) 9-{4-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (8) 9-{4-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (9) 9-{4-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (10) 9-{4-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (11) 9-{4-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (12) 9-{4-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (13) 9-{4-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (14) 9-{4-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (15) 9-{4-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (16) 9-{4-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (17) 9-{4-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

- (18) 9-{4-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (19) 9-{4-[4-(4'-Chlorbiphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (20) 9-{4-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (21) 9-{4-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (22) 9-{4-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (23) 9-{4-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (24) 9-{4-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (25) 9-{4-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (26) 9-{4-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (27) 9-{4-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(28) 9-{4-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(29) 9-{4-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(30) 9-{4-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(31) 9-{4-[4-(3-Thiazol-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(32) 9-{4-[4-(3-Thiophen-3-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(33) 9-(4-{4-[3-(1H-Imidazol-4-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(34) 9-(4-{4-[3-(1H-Pyrrol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(35) 9-{4-[4-(4-Thiazol-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(36) 9-{4-[4-(4-Thiophen-3-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(37) 9-(4-{4-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(38) 9-(4-{4-[4-(1H-Pyrrol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(39) 9-{4-[4-(4-Pyridin-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-  
9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(40) 9-{4-[4-(6-Phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-  
9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(41) 9-{4-[4-(4-Phenyl-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-  
9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(42) 9-{4-[4-(2-Phenyl-pyrimidin-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-  
9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(43) 9-{4-[4-(5-Phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-  
9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(44) 9-{4-[4-(5-Phenyl-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-  
9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(45) 9-{4-[4-(5-Phenyl-oxazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-  
9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(46) 9-[4-(4-[2,2']Bipyridinyl-6-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-  
9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(47) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-  
9-carbonsäure-methylamid

(48) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-  
9-carbonsäure-ethylamid

(49) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-  
9-carbonsäure-propylamid

(50) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-isopropylamid

(51) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-benzylamid

(52) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-phenylamid

(53) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(pyridin-2-yl)-amid

(54) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(4-fluor-phenyl)-amid

(55) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(3-chlor-phenyl)-amid

(56) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-dimethylamid

(57) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-diethylamid

(58) {9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-yl}-aziridin-1-yl-methanon

(59) {9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-yl}-azetidin-1-yl-methanon

(60) {9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-yl}-pyrrolidin-1-yl-methanon

(61) {9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-yl}-piperidin-1-yl-methanon

(62) {9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-yl}-morpholin-1-yl-methanon

(63) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-2-fluor-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(64) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-2-methyl-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(65) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-2-chlor-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(66) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-methoxy-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(67) 9-[4-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-2-fluor-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(68) 9-[4-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-2-methyl-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(69) 9-[4-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-2-chlor-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(70) 9-[4-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-methoxy-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(71) 9-[3-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(72) 9-[3-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(73) 9-{4-[4-(6-Methoxy-pyridin-2-yl)-2-(R,S)-methyl-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluorethyl)-amid

(74) 9-{4-[4-(5-Trifluormethyl-pyridin-2-yl)-[1,4]diazepan-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluorethyl)-amid

(75) 9-(5-{4-[6-(Pyridin-3-yloxy)-pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl}-pentyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2,-trifluorethyl)-amid

#### Beispiel 40

#### Tabletten mit 5 mg Wirkstoff pro Tablette

##### Zusammensetzung:

Wirkstoff	5,0 mg
Lactose-monohydrat	70,8 mg
Mikrokristalline Cellulose	40,0 mg
Carboxymethylcellulose-Natrium, unlöslich quervernetzt	3,0 mg
Magnesiumstearat	1,2 mg

##### Herstellung:

Der Wirkstoff wird für 15 Minuten zusammen mit Lactose-monohydrat, mikrokristalliner Cellulose und Carboxymethylcellulose-Natrium in einem geeigneten Diffusionsmischer gemischt. Magnesiumstearat wird zugesetzt und für weitere 3 Minuten mit den übrigen Stoffen vermischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu runden, flachen Tabletten mit Facette verpreßt.

Durchmesser der Tablette: 7 mm

Gewicht einer Tablette: 120 mg

#### Beispiel 41

##### Kapseln mit 50 mg Wirkstoff pro Kapsel

Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
Lactose-monohydrat	130,0 mg
Maisstärke	65,0 mg
Siliciumdioxid hochdispers	2,5 mg
Magnesiumstearat	2,5 mg

##### Herstellung:

Eine Stärkepaste wird hergestellt, indem ein Teil der Maisstärke mit einer geeigneten Menge heißen Wassers angequollen wird. Die Paste läßt man danach auf Zimmertemperatur abkühlen.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer mit Lactose-monohydrat und Maisstärke für 15 Minuten vorgemischt. Die Stärkepaste wird zugefügt und die Mischung wird ausreichend mit Wasser versetzt, um eine homogene feuchte Masse zu erhalten. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horsten bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe mit den Maschenweiten 1,2 und 0,8 mm gegeben. Hochdisperses Silicium wird in einem geeigneten Mischer in 3 Minuten mit dem Granulat

- \*50 -

vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in leere Kapselhüllen aus Hartgelatine der Größe 1 gefüllt.

#### Beispiel 42

##### Tabletten mit 200 mg Wirkstoff pro Tablette

Zusammensetzung:

Wirkstoff	200,0 mg
Lactose-mMonohydrat	167,0 mg
Microkristalline Cellulose	80,0 mg
Hydroxypropyl-methylcellulose, Typ 2910	10,0 mg
Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon, unlöslich quervernetzt	20,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg

##### Herstellung:

HPMC wird in heißem Wasser dispergiert. Die Mischung ergibt nach dem Abkühlen eine klare Lösung.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer für 5 Minuten mit Lactose Monohydrat und mikrokristalliner Cellulose vormischt. Die HPMC- Lösung wird hinzugefügt und das Mischen fortgesetzt bis eine homogene feuchte Masse erhalten wird. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe der Maschenweite 1,2 und 0,8 mm gegeben. Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon wird in einem geeigneten Mischer für 3 Minuten mit dem Granulat

- 51 -

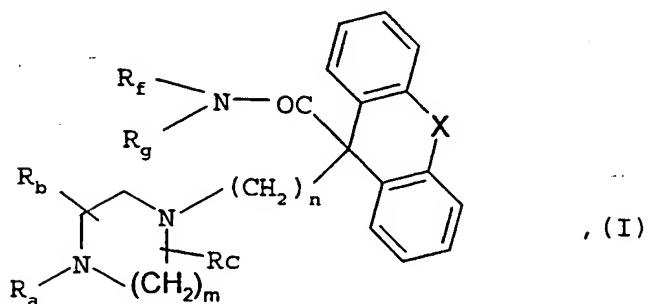
vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu oblong-förmigen Tabletten verpreßt (16,2 x 7,9 mm).

Gewicht einer Tablette: 480 mg

Patentansprüche

## 1. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



in der

n die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5,

m die Zahl 2 oder 3,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Ethylen-, Imino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-iminogruppe,

R<sub>a</sub> eine durch die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> substituierte Phenylgruppe oder Heteroarylgruppe, wobei

R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxygruppe, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Phenoxy-, Heteroaryloxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Al-

kylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylaminogruppe, wobei die vorstehend erwähnten Phenyl- oder Heteroarylteile des Restes R<sub>1</sub> durch ein bis fünf Fluor-, Chlor- oder Bromatome, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxygruppe, oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, substituiert sein können und

R<sub>2</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammem eine Methylendioxygruppe darstellen,

oder R<sub>a</sub> eine

monocyclische Heteroaryl- oder Phenylgruppe, die jeweils durch eine Phenyl- oder monocyclische Heteroarylgruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen und Heteroarylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein können,

R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

R<sub>f</sub> und R<sub>g</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppen, Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen und Heteroarylgruppen jeweils durch ein bis drei Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch ein bis drei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine bis drei Hydroxy-, ein bis drei C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Nitro- oder Aminogruppe substituiert sein können, oder

R<sub>f</sub> und R<sub>g</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylenegruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, bedeutet,

wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel I durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden können,

- 55 -

und wobei unter den vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, oder eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein bis vier Heteroatome wie zum Beispiel Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, zu verstehen ist, wobei an Stickstoff gebundene Wasserstoffatome gegebenenfalls durch C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen ersetzt sein können,

deren Isomere und deren Salze.

2. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

n die Zahl 3, 4 oder 5,

m die Zahl 2 oder 3,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Ethylen-, Imino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-iminogruppe,

R<sub>a</sub> eine durch die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> substituierte Phenylgruppe oder Heteroarylgruppe, wobei

R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxygruppe, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Phenoxy-, Heteroaryloxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-,

Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylaminogruppe; wobei die vorstehend erwähnten Phenyl- oder Heteroarylteile des Restes R<sub>1</sub> durch ein bis fünf Fluor-, Chlor- oder Bromatome, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxygruppe, oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, substituiert sein können, und

R<sub>2</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom; eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen,

oder R<sub>a</sub> eine

monocyclische Heteroaryl- oder Phenylgruppe, die jeweils durch eine Phenyl- oder monocyclische Heteroarylgruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen und Heteroarylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein können,

R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

- 57 -

$R_f$  und  $R_g$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome,  $C_{1-6}$ -Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppen, Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Heteroaryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen und Heteroarylgruppen jeweils durch ein bis drei Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch ein bis drei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine bis drei Hydroxy-, ein bis drei  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder durch eine Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl-,  $N,N$ -Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl-,  $N,N$ -Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Nitro- oder Amino-gruppe substituiert sein können, oder

$R_f$  und  $R_g$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder  $N-(C_{1-3}$ -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, bedeutet, deren Isomere und deren Salze.

3. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

n die Zahl 3, 4 oder 5,

m die Zahl 2 oder 3,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom bedeutet,

R<sub>a</sub> gemäß Anspruch 2 definiert ist, und

R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und

R<sub>f</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen und Heteroarylgruppen jeweils durch ein bis drei Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch ein bis drei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine bis drei Hydroxy-, eine bis drei C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder durch eine Nitro- oder Aminogruppe substituiert sein können, und

R<sub>g</sub> ein Wasserstoffatom bedeutet,

deren Isomere und deren Salze.

4. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

n die Zahl 4,

m die Zahl 2,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R<sub>a</sub> eine durch die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> substituierte Phenylgruppe oder Heteroarylgruppe, wobei

R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, oder Chloratom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, eine Phenoxygruppe, eine Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy- eine Nitro- oder Aminogruppe,

wobei der vorstehend erwähnte Phenylteil der Phenoxygruppe durch ein Chloratom oder durch eine Methoxygruppe substituiert sein kann,

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine C<sub>1-C<sub>4</sub></sub>-Alkoxygruppe,

oder R<sub>a</sub> eine monocyclische Heteroaryl- oder Phenylgruppe, die jeweils durch eine Phenylgruppe substituiert ist,

R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

R<sub>f</sub> eine C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Phenyl-C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnte Phenylgruppe jeweils durch ein Fluoratom oder durch eine C<sub>1-C<sub>3</sub></sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann, und

R<sub>g</sub> ein Wasserstoffatom bedeutet,

deren Isomere und deren Salze.

5. Folgende substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- 60 -

(a) 9-[4-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

(b) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

deren Isomere und deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

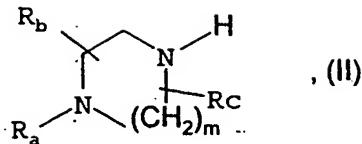
8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer senkenden Wirkung auf die Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

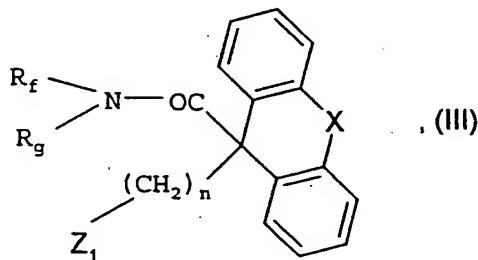
a. eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 61 -



in der

$\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$  und  $\text{R}_c$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

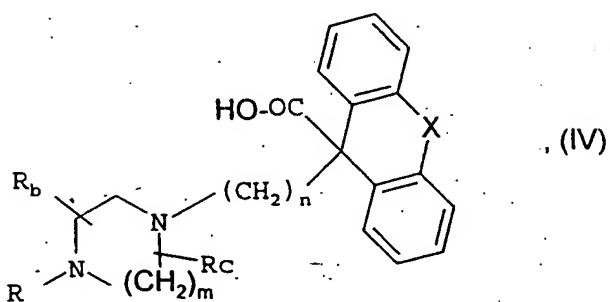


in der

$n$ ,  $\text{R}_f$ ,  $\text{R}_g$  und das tricyclische System wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und

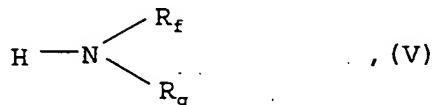
$Z_1$  eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

b. eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

das tricyclische System wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert ist, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

$R_f$  und  $R_g$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird und

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_f$  ein Wasserstoffatom darstellt, mittels Alkylierung in eine entsprechende Verbindung, in der  $R_f$  eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/EP 00/09146

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
IPC 7	C07D295/14	C07D213/74	C07D405/12	C07D285/08
	C07D333/20	C07D333/36	C07D233/54	C07D207/32
	C07D239/42	C07D263/48	A61K31/495	A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96 26205 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 29 August 1996 (1996-08-29) claims 1,11-13; examples 1,4,10,12-22,41,43,44,46-48	1-10
Y	WO 97 26240 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 24 July 1997 (1997-07-24) claims 1,2,7,8,10,13-17,20-23	1-10
E	WO 00 61556 A (MEIJI SEIKA KAISHA LTD.) 19 October 2000 (2000-10-19) the whole document	1-10
A	US 2 838 509 A (CUSIC J.W.) 10 June 1958 (1958-06-10) claim 1; example 31	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "8" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 February 2001

Date of mailing of the international search report

05/03/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hartrampf, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No  
 PCT/EP 00/09146

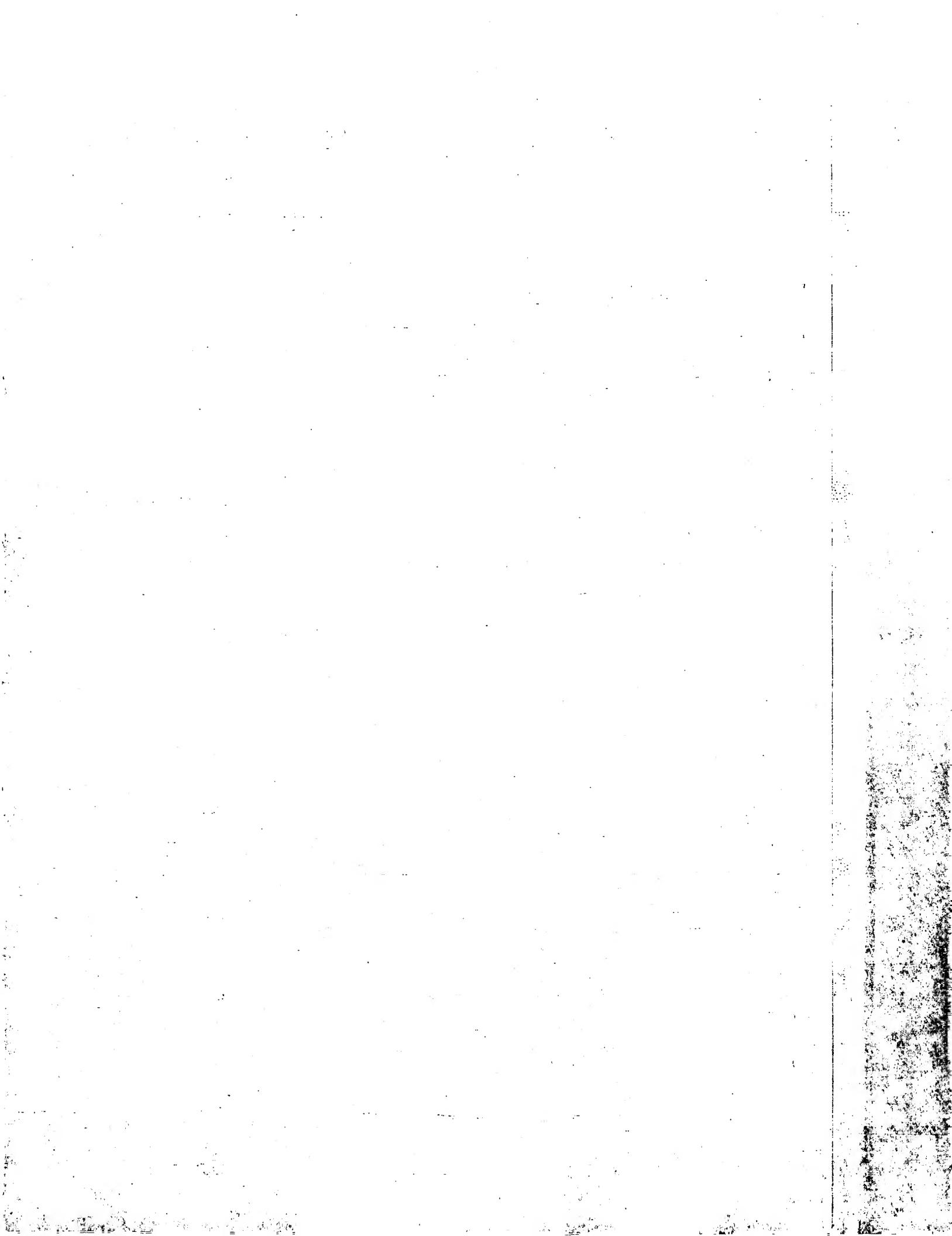
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61P3/06 A61P3/10 A61P9/10							
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC							
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)							
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched							
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)							
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category *</th> <th style="width: 80%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 10%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 300px;"></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.					
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.							
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.							
* Special categories of cited documents :							
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance							
*E* earlier document but published on or after the international filing date							
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)							
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means							
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed							
*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention							
*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone							
*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.							
*Z* document member of the same patent family							
Date of the actual completion of the international search							
19 February 2001							
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016							
Date of mailing of the international search report							
Authorized officer Hartrampf, G							

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Int'l. Appl. No.

PCT/EP 00/09146

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9626205	A	29-08-1996		US 5739135 A AU 699865 B AU 4763196 A BG 101717 A BR 1100842 A CA 2213466 A CN 1176640 A CZ 9702617 A EP 0886637 A FI 973416 A HU 9801278 A JP 11500442 T LT 97152 A,B LV 11951 A LV 11951 B NO 973821 A PL 322003 A SK 113597 A US 5712279 A US 5883099 A US 6066650 A US 6034098 A	14-04-1998 17-12-1998 11-09-1996 27-02-1998 18-04-2000 29-08-1996 18-03-1998 14-01-1998 30-12-1998 20-08-1997 28-06-1999 12-01-1999 27-04-1998 20-01-1998 20-11-1998 20-08-1997 05-01-1998 09-09-1998 27-01-1998 16-03-1999 23-05-2000 07-03-2000
WO 9726240	A	24-07-1997		AU 716729 B AU 1828597 A BR 9707607 A CA 2236684 A CN 1209803 A CZ 9802217 A EP 0904262 A HU 9902133 A JP 2000502355 T NO 983268 A PL 328094 A ZA 9700328 A US 6057339 A US 5962440 A	02-03-2000 11-08-1997 27-07-1999 24-07-1997 03-03-1999 13-10-1999 31-03-1999 28-09-1999 29-02-2000 15-07-1998 04-01-1999 15-07-1997 02-05-2000 05-10-1999
WO 0061556	A	19-10-2000		AU 3675900 A	14-11-2000
US 2838509	A	10-06-1958		NONE	



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/09146

<b>A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b>					
IPK 7 C07D295/14 C07D213/74 C07D405/12 C07D285/08 C07D277/28 C07D333/20 C07D333/36 C07D233/54 C07D207/32 C07D213/38 C07D239/42 C07D263/48 A61K31/495 A61K31/505 A61K31/55					
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK					
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>					
Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D					
Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen					
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) <b>BEILSTEIN Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data</b>					
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>					
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile				Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 96 26205 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 29. August 1996 (1996-08-29) Ansprüche 1,11-13; Beispiele 1,4,10,12-22,41,43,44,46-48				1-10
Y	WO 97 26240 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 24. Juli 1997 (1997-07-24) Ansprüche 1,2,7,8,10,13-17,20-23				1-10
E	WO 00 61556 A (MEIJI SEIKA KAISHA LTD.) 19. Oktober 2000 (2000-10-19) das ganze Dokument				1-10
A	US 2 838 509 A (CUSIC J.W.) 10. Juni 1958 (1958-06-10) Anspruch 1; Beispiel 31				1
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen			<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen</li> <li>*'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</li> <li>*'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</li> <li>*'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</li> <li>*'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</li> <li>*'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>*'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</li> <li>*'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</li> <li>*'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</li> <li>*'G' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</li> </ul>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche			Absendedatum des internationalen Recherchenberichts		
19. Februar 2001			05/03/2001		
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde			Bevollmächtigter Bediensteter		
Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+31-70) 340-3016			Hartrampf, G		

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/09146

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes  
IPK 7 A61P3/06 A61P3/10 A61P9/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- \*g\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Februar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hartrampf, G

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/09146

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9626205	A	29-08-1996	US	5739135 A	14-04-1998
			AU	699865 B	17-12-1998
			AU	4763196 A	11-09-1996
			BG	101717 A	27-02-1998
			BR	1100842 A	18-04-2000
			CA	2213466 A	29-08-1996
			CN	1176640 A	18-03-1998
			CZ	9702617 A	14-01-1998
			EP	0886637 A	30-12-1998
			FI	973416 A	20-08-1997
			HU	9801278 A	28-06-1999
			JP	11500442 T	12-01-1999
			LT	97152 A, B	27-04-1998
			LV	11951 A	20-01-1998
			LV	11951 B	20-11-1998
			NO	973821 A	20-08-1997
			PL	322003 A	05-01-1998
			SK	113597 A	09-09-1998
			US	5712279 A	27-01-1998
			US	5883099 A	16-03-1999
			US	6066650 A	23-05-2000
			US	6034098 A	07-03-2000
WO 9726240	A	24-07-1997	AU	716729 B	02-03-2000
			AU	1828597 A	11-08-1997
			BR	9707607 A	27-07-1999
			CA	2236684 A	24-07-1997
			CN	1209803 A	03-03-1999
			CZ	9802217 A	13-10-1999
			EP	0904262 A	31-03-1999
			HU	9902133 A	28-09-1999
			JP	2000502355 T	29-02-2000
			NO	983268 A	15-07-1998
			PL	328094 A	04-01-1999
			ZA	9700328 A	15-07-1997
			US	6057339 A	02-05-2000
			US	5962440 A	05-10-1999
WO 0061556	A	19-10-2000	AU	3675900 A	14-11-2000
US 2838509	A	10-06-1958	KEINE		

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESES**

**PCT**

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

1 of 2

Continued Report

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>5/1272-FL</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 00/09146</b>	Internationales Anmelddatum (Tag/Monat/Jahr) <b>19/09/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>23/09/1999</b>
Anmelder		
<b>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.  **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3.  **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**SUBSTITUIERTE PIPERAZINDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS INHIBITOREN DES MIKROSOMALEN TRIGLYZERID-TRANSFERPROTEINS (MTP)**

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

**6. Folgende Abbildung der Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_

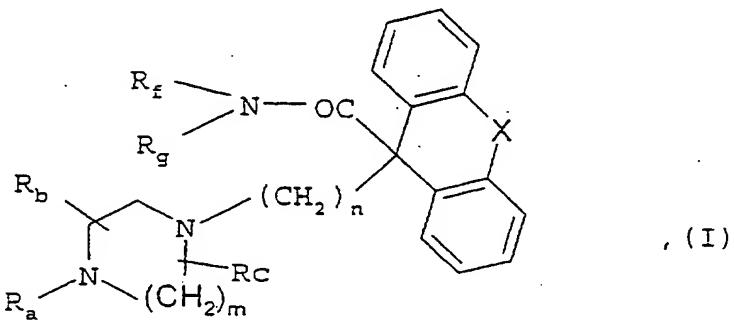
- wie vom Anmelder vorgeschlagen
- weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

keine der Abb.

Feld III

WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



in der

n die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5,

m die Zahl 2 oder 3,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Ethylen-, Imino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)- iminogruppe,

R<sub>a</sub> eine substituierte Phenylgruppe oder Heteroarylgruppe,

R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

R<sub>f</sub> und R<sub>g</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatom, C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppen, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppen, Phenyl, Heteroaryl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen,

R<sub>f</sub> und R<sub>g</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatm eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in eine 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkenyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, bedeutet, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTP) darstellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie deren Herstellung.